

**Über das Verhalten der
Glukokortikoide vor und nach einem
ACTH-Stress bei chirurgischen
Erkrankungen**

Werner Völk



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. E. K. Frey

**Über das Verhalten der Glukokortikoide
vor und nach einem ACTH-Stress
bei chirurgischen Erkrankungen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Werner Völk

aus Schrobenhausen/Obby.

München
1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. K. FREY
Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1959

Die experimentellen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik unter der Leitung von Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. W. HARTENBACH durchgeführt. - Ihm darf ich für die vielen Unterstützungen herzlich danken, ebenso Herrn Professor Dr. E. K. FREY für die grosszügige Überlassung eines Laboratoriumplatzes.

I N H A L T

	Seite
Einleitung	7
Stress	7
Zentrale Steuerung der NNR und Allgemeines über die Adaptions- hormone	9
Nomenklatur der NNR-Steroide	10
Biosynthese der Kortine	11
Unterschiede und Wirkungen der praktisch wichtigsten Kortine	12
Veränderungen der Kortine im Körper und ihre Ausscheidung im Urin	13
Harnkortikoidwerte bei verschiedenen Lebensaltern und einigen Krankheitsbildern	13
Therapeutische Anwendung der NNR-Hormone	14
Der diagnostische Stress in der Chirurgie	15
Methodik	16
Untersuchungsergebnisse	17
Verhalten der Glukokortikoide vor und nach einem ACTH- Stress bei g e s u n d e n Personen	19
Verhalten der Glukokortikoide vor und nach einem ACTH- Stress bei b e n i g n e n Krankheitsbildern mit günsti- gem und ungünstigem Verlauf	21
Verhalten der Glukokortikoide vor und nach einem ACTH- Stress bei m a l i g e n Krankheitsbildern mit günsti- gem und ungünstigem Verlauf	33
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	39

EINLEITUNG

Nachdem man die grosse Bedeutung der innersekretorischen Drüsen und ihrer Inkrete für den Organismus erkannt hatte, setzte ein weitweites Forschen auf diesem so interessanten, aber auch sehr komplizierten Gebiete ein.

Es sind kaum einige Jahrzehnte vergangen und doch haben die theoretischen und praktischen Arbeiten bereits einen Umfang angenommen, wie man ihn wohl kaum bei einem anderen medizinischen Forschungszweig findet.

Langsam entsteht ein Gebäude dieser Hormondrüsen, zusammengesetzt aus unzähligen, mühsam geformten Steinen, das uns bisher schon ungeahnte Möglichkeiten in der Therapie und Diagnostik eröffnete und in Zukunft noch bieten wird.

Unsere Untersuchungen über das Verhalten der Glukokortikoide bei chirurgischen Erkrankungen vor und nach einem ACTH-STRESS mögen ein weiterer Baustein für die praktische Anwendung dieser neuen Erkenntnisse sein.

STRESS

Mehr durch Zufall, auf der Suche nach einem neuen Ovarialhormon fand SELYE (24) im Tierversuch "ein Reaktionssyndrom auf eine Schädigung an sich", das er später das "Allgemeine Adaptionssyndrom (AAS)" nannte.

SELYE konnte zeigen, dass verschiedenste körperliche Reize, wie Injektionen von Gewebsextrakten, Hunger, Kälte, Schmerz usw. an Ratten immer dieselbe Trias: Nebennierenhypertrophie, thymolymphatische Involution und Magen-Darmulcera verursachten. Gleichzeitig bestand auch eine erhöhte Kortikoidausscheidung im Urin.

Ferner konnten drei Stadien dieser nichtspezifischen Reaktion herausgestellt werden:

1. Das Alarmstadium
2. das Stadium der Resistenz
3. das Stadium der Erschöpfung bzw. wenn der Reiz aufhört, das Stadium der Erholung.

Zu ähnlicher Einteilung gelangten HOFF und SIEDECK bei der dem AAS von SELYE ähnlichen sog. "vegetativen Gesamtschaltung".

Jeder Faktor, der zu einer Auslösung des AAS führt, wird als Stressor bezeichnet. Unter Stress versteht man die Summe aller nichtspezifischen biologischen Erscheinungen, wie sie das AAS zeigt. Stressor stellt also ein Agens, Stress einen Zustand dar. Soviel zur Klärung der Begriffe.

Die *D y n a m i k* des AAS ist in seinen groben Grundzügen erforscht. KENDALL wies nach, dass der Weg eines Stressors von der Peripherie hauptsächlich über das Grosshirn und das Mittelhirn zum Hypothalamus läuft. Nach neuesten Forschungen soll nun in den Hypothalamuskernen ein Vorhormon des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) gebildet werden. Dieses Vorhormon gelangt über den Hypophysenstiel in den Hypophysenhinterlappen, diffundiert von dort in den Hypophysenvorderlappen und regt die entsprechenden Vorderlappenzellen zur ACTH-Sekretion an.

ACTH wirkt auf die Nebennierenrinde (NNR) und führt zur Ausschüttung von NNR-Hormonen, sog. Kortinen. Sie werden unterteilt in prothlogistische, mineralstoffwechselbeeinflussende Hormone und solche, die den Zuckerstoffwechsel regulieren. Beide, die sog. Mineralo- und Glukokortikoide überlappen sich in ihrer Funktion.

Ausserdem soll vom Hypophysenvorderlappen(HVL) auch ein sog. somatotropes Hormon (STH) gebildet werden, von dem noch nicht genau bekannt ist, ob es die NNR zur Produktion von prothlogistischen Hormonen anregt oder ob es direkt mit derselben Wirkung die Peripherie erreicht.

Als Anhang zu diesem Kapitel seien noch die stressbedingten histologischen Veränderungen der NNR besprochen. Sie gerade zeigen bildlich die Funktionsanpassung dieses Organs.

TONUTTI (27) unterscheidet:

- a) eine sog. progressive Transformation - Einstellung der NNR auf höheres Leistungsniveau,
- b) eine sog. regressive Transformation - Einstellung auf vermindertes Leistungsniveau.

Bei a) erhält das ganze NNR-Parenchym eine mehr oder weniger deutliche Fasciculatastruktur, bei b) ist der Fasciculatabereich eingeengt.

Diese Veränderungen spielen sich hauptsächlich im äusseren und inneren Rindenbezirk ab, sodass man von einem äusseren und inneren Transformations-

feld spricht. Die Art des Reizes ist für die progressive Transformation unbedeutend, wichtig ist nur die Dauer. Je länger der Organismus einem Stressor ausgesetzt ist, um so deutlicher werden die Umbauerscheinungen der NNR. Im Reizzustand vermindert sich der Lipidgehalt der NNR, jedoch ist die Fasciculata, die für die Hormonbildung in Frage kommt, stark verbreitert. Es scheint, als ob die Zona glomerulosa und Zona reticularis nur als Reservfelder für eine evt. Fasciculatafunktion dienen. Die mittlere Fasciculata-schicht soll die Trägerin der Basisfunktion der NNR sein.

Aber all diese Hormone sowohl des HVL wie auch der NNR rufen nie selbst eine Stressreaktion hervor. Sie ermöglichen nur dem Organismus, auf eine äussere und innere Beanspruchung zu reagieren, sie sensibilisieren ihn sozusagen für die unspezifische Abwehrreaktion (8).

ZENTRALE STEUERUNG DER NNR UND ALLGEMEINES ÜBER DIE ADAPTIONSHORMONE

Bei jedem Stress soll es sowohl zur ACTH- wie auch zur STH-Sekretion kommen. Dabei zeigt sich, dass die STH-Ausscheidung im Vergleich zur ACTH-Bildung nur klein ist. Aber wegen des Antagonismus dieser beiden HVL-Hormone ist weniger ihre absolute Menge wie vielmehr ihr gegenseitiges Sekretionsverhältnis von Bedeutung. Letzteres soll von sog. "bedingenden Faktoren" (SELYE), wie z.B. Kochsalzzufuhr u.a. beeinflusst werden (24).

Die ACTH-Ausscheidung im HVL ist neben zentralen Einflüssen direkt abhängig vom Kortikoidspiegel der NNR-Hormone im Blut. Sinkt dieser, so steigt sofort die ACTH-Sekretion und umgekehrt. So ist es möglich, durch Cortison-Injektionen eine Atrophie der NNR herbeizuführen, da die HVL-Impulse nun fehlen (9). Wir können mit SAYERS (16) sagen: "Der Verbrauch der Steroide reguliert ihre Bildung." Neben dieser humoralen Regulation der NNR kommen noch zentralvegetative Impulse in Frage.

Der Haupteffekt des ACTH äussert sich also in einem Sekretionsreiz der NNR, obwohl ein direkter peripherer Einfluss dieses HVL-Hormons nicht ausgeschlossen ist (24).

Die wichtigsten chemisch-morphologischen Veränderungen der Nebennierenrinde unter der ACTH-Wirkung sind (10):

- a) Gewichtszunahme der NNR
- b) Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes
- c) enorm verbreiterte Zona fasciculata.

Über den Einfluss des STH auf die Nebennierenrinde besteht noch keine einheitliche Auffassung. SELYE hält es für möglich, dass die NNR-Sekretion von Mineralokortikoiden auf STH anspricht. Wahrscheinlich unterstehen aber auch die prophlogistischen Hormone der NNR dem ACTH. Die Hauptwirkungen des STH äussern sich in einer Kochsalz- und Wasserretension und Steigerung der Kaliumausscheidung. STH soll ferner die Antwort des Körpers auf unspezifischen Stress günstig beeinflussen.

Von den NNR - Hormonen wirken die Glukokortikoide hauptsächlich auf den Zuckerstoffwechsel im Sinne einer Glykoneogenese aus Eiweiss. Durch ihre Proliferationshemmung verlangsamten sie die Heilung von Gewebsdefekten. Gering ist der Einfluss auf den Mineralhaushalt.

Letzterer untersteht vor allem den Mineralokortikoiden. Sie fördern in erster Linie die Gewebsproliferation und zeigen prophlogistische Eigenschaften. Im Tierversuch wurden Krankheitsbilder wie Arthritis, Periarteriitis nodosa, Nephrosklerose usw. künstlich erzeugt.

NOMENKLATUR DER NNR-STEROIDE

Der Steranring stellt das Grundgerüst aller Nebennierenrindenhormone dar. Er wird chemisch als Cyclopentanoperhydrophenanthrenring bezeichnet. Es handelt sich um eine Kombination von drei Sechseringen und einem Fünfer-ring. Eingeteilt werden die Steroide in (11):

C₁₇-Steroide
C₁₈-Steroide
C₁₉-Steroide
C₂₁-Steroide

C₁₉-Steroide sind die männlichen Geschlechtshormone mit ihrem Hauptvertreter Testosteron.

Die C₁₈-Steroide umfassen die Oestrogene mit Metaboliten. Zur Gruppe der C₂₁-Steroide zählt man die wichtigen Kortine. Zusätzlich zum C₂₁-Atomskellett tragen sie noch folgende Substituenten:

1. α -Ketol- oder Glykolseitenkette
2. 11-Keto- oder 11-Hydroxylgruppe
3. 17-Hydroxylgruppe.

Die aktiven Steroide mit der typischen Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 tragen die Bezeichnung Kortine. Nach ihrer hauptsächlichen Wirkung unterteilt man sie in Glukokortikoide = Glykokortine und in Mineralokortikoide = Halocortine.

Die im Harn ausgeschiedenen Steroide fallen alle unter den Sammelbegriff Kortikoide.

Die biologisch wichtigsten Kortine:

- a) Cortison (Compound E) 17-Oxy-11-Dehydrokortikosteron
- b) Hydrocortison (Compound F) 17-Oxykortikosteron
- c) Corticosteron (Compound E)
- d) 11-Dehydrokortikosteron (Compound A)
- e) Cortexon (Substanz Q) Desoxykortikosteron (DOC)
- f) Aldosteron (Elektrokortin)

Unter a) bis d) sind Glykokortine, unter e) und f) Mineralokortine angeführt.

BIOSYNTHESE DER KORTINE (11)

Durch Einführen einer Hydroxylgruppe an C_{11} von Cortikosteron kann dieses aus Cortexan (DOC) gebildet werden.

Also:



Daneben bieten sich noch weitere Möglichkeiten der Umwandlung von Kortinen:



Nach parenteraler ACTH-Zufuhr sinkt der Cholesterinspiegel in der Nebennierenrinde. Damit liegt die Bildung der Steroide aus Cholesterin als Grundbaustein nahe.

UNTERSCHIEDE UND WIRKUNGEN DER PRAKTISCH WICHTIGSTEN KORTINE

Unter den Glukokortikoiden wohl die bedeutendsten sind das Cortison und Hydrocortison. Ihre Wirkungen laufen fast überall parallel bis auf graduelle Unterschiede. Die Einflüsse dieser Hormone auf Stoffwechsel und Zellen sind sehr mannigfaltig. Zufuhr höherer Dosen Cortison und Hydrocortison führen zu einer Natrium- und Wasserretension mit geringer Blutdrucksteigerung. Unerwünscht sind die Folgen einer vermehrten Kaliumausscheidung mit hypochlorämischer, hypoalkaliämischer Alkalose (16). Häufig treten dann Erbrechen, Adynamie, Darmatonie usw. auf. Prophylaktische K-Salzgaben haben sich bei ausgedehnter Cortisontherapie bewährt.

Nach KERPPOLA (18) soll Cortison den Kohlehydratstoffwechsel dahingehend beeinflussen, dass es die Phosphorylaseaktivität erschwert. So soll speziell der Glykogenabbau gestört werden. Bei höherer Cortisondosierung kommt es zu Eosinopenie, Lympho- und Monocytopenie, Granulo- und Thrombocytose.

Häufig stellt sich unter Cortison eine Normalisierung pathologischer Eiweissveränderungen im Blutserum ein. Die Bremsung von proliferativen Vorgängen im Mesenchym wurden bereits angedeutet. Die antiphlogistische Wirkung lässt sich wie folgt deuten: Zunächst kommt es zur Behinderung der Arteriolen- Venolen- Kapillarendilatation, ferner verklumpen sich die Erythrocyten und Leukocyten in den beschriebenen Gefässabschnitten. Der kapillare Flüssigkeitsaustritt wird somit zurückgedrängt. Ob auch die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch Glykokortine (15) einen Einfluss auf die Gefässpermeabilität hat, ist fraglich. Hyperergische Gewebsreaktionen sollen zum Teil durch Cortison abgeschwächt, die Antikörperproduktion eingeschränkt werden.

Man hat die Cortisonwirkung im Körper allgemein verglichen mit den Wellenbewegungen beim Fallen eines Steins auf eine ruhende Wasseroberfläche (2).

Die Mineralokortikoide sind schneller abgehandelt. Sowohl Desoxykortikosteron wie Aldosteron beeinflussen ausserordentlich günstig Störungen im Elektrolythaushalt. Nach DESAULLES und Mitarbeiter, JOHNSON und GAUNT (16) soll Aldosteron 20 bis 30 mal wirksamer sein als Desoxykortikosteronacetat.

VERÄNDERUNGEN DER KORTINE IM KÖRPER UND IHRE AUSSCHIEDUNG IM URIN

Die sezernierten NNR-Hormone gelangen von den venae suprarenales in den grossen Körperkreislauf und von hier schliesslich in die Leber. Und nur in der Leber allein scheint der Ort des Steroidstoffwechsels zu sitzen (11). Folglich muss es bei Leberfunktionsstörungen, z.B. Zirrhosen, auch zur Beeinträchtigung dieses Hormonstoffwechsels kommen.

In der Leber werden nun die aktiven Kortine grösstenteils inaktiviert, das heisst β -glykosidisch oder an Schwefelsäure gepaart. Als Glykosid- und Schwefelsäureester erscheinen sie dann im Urin. Der Steroidaufbau und -abbau in der Leber ist offenbar im Hinblick auf die Hormonwirkung unspezifisch und dient nur der Inaktivierung und Ausscheidung.

Ein Teil der Kortine wird noch weiter verändert zu sogen. 17-Ketosteroiden, unter denen sich auch die C_{19} -Steroide finden. Sie können mit der Zimmermann'schen Methode erfasst werden.

Während Kortikosteron und 11-Dehydrokortikosteron völlig zu 17-Ketosteroiden verändert werden, erfolgt dies mit Hydrocortison und Cortison ebenso mit den Mineralokortikoiden nur in ganz geringem Masse (20). Teilweise erscheinen letztere völlig ungebunden und unverändert im Urin. So ist es möglich, durch Bestimmung speziell der Glukokortikoide, einen Einblick in den Funktionszustand der Nebennierenrinde zu gewinnen.

WEISSBECKER und STAUDINGER (28) fanden, dass ein Fünftel der in 24 Stunden ausgeschiedenen Kortikoide im Harn Mineralokortikoide, vier Fünftel Glukokortikoide sind.

Leider ist es heute noch bei keinem Steroidhormon möglich, eine hundertprozentige Bilanz aufzustellen. Alle aus Harn und Faeces isolierten Steroidmetaboliten machen nur einen Bruchteil der tatsächlich gebildeten Hormone aus.

HARNKORTIKOIDWERTE BEI VERSCHIEDENEN LEBENS- ALTERN UND EINIGEN KRANKHEITSBILDERN

J.R. BIERICH, E. BOHE und B. ZIMMERMANN (4) fanden bei 74 gesunden, verschiedenaltigen Kindern folgende Ergebnisse: Die Kortikoidausscheidungen steigen kontinuierlich mit dem Alter der Kinder an. Anders verhalten

sich die 17-Ketosteroide im Urin. Von einem relativ niedrigen, gleichmäßigen Niveau erreichen sie in der Pubertätszeit plötzlich hohe Werte.

Der Kortikoidspiegel von Zweijährigen beträgt etwa 0,5 mg pro 24 Stunden, hebt sich dann bis auf 5,6 mg/24 Stunden bei Kindern im Alter von 16 Jahren. Die angewandte Methode nach STAUDINGER - BAUR erfasst die Gesamtkortikoide und beruht auf einer relativ komplizierten, fermentativen Spaltung mit Glukoronidase. Diese Ergebnisse sind schwer mit den unseren nach der Porter-Silber-Methode zu vergleichen.

HARTENBACH (12) untersuchte nach der Porter-Silber-Methode die Glukokortikoide bei gesunden Erwachsenen.

Die Ausscheidungswerte betragen:

Bei Personen zwischen 20 und 40 Jahren	50 μ - 100 μ /24 Stunden
bei Personen zwischen 40 und 60 Jahren	120 μ - 240 μ /24 Stunden
bei Personen zwischen 60 und 80 Jahren	um 100 μ /24 Stunden.

Zur Diagnostik, operativen Behandlung und Prognose von Hypophysentumoren zog BRIELMAYR (5) die Harnkortikoidbestimmung heran. Bei Mischtyp-Hypophysenadenomen war die Nebennierenrindenfunktion normal; sie war reduziert bei chromophoben Tumoren mit durchschnittlich 130 μ /24 Stunden. (Bestimmung nicht nach Porter-Silber-Methode!). Der Verfasser erwähnte auch eine kürzere oder längere Hypophyseninsuffizienz bei hypophysären und hypophysennahen Operationen. Es kam zu enormer Abnahme der Nebennierenrindensekretion trotz intakter NNR-Funktion. Dieser Zustand soll sich durch ACTH-Injektionen relativ leicht beheben lassen.

Dauernd erniedrigt ist die Kortikoidausscheidung im Urin bei Nebennierenrindeninsuffizienz, beim echten adrenogenitalen Syndrom und nach Cortisongaben (16). Beim Morbus Cushing findet man sehr hohe Werte. Operationen, Verbrennungen, Verletzungen u. a., die als Stressor wirken, lassen die Hormonwerte um das fünf- bis zehnfache (FRANKSON) steigen.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DER NNR-HORMONE

Bis heute hauptsächlich zur Therapie verwandten Präparate Prednison, Prednisolon, Deltacortril usw. sind in ihrer Wirkung wesentlicher stärker als Cortison und Hydrocortison, auch zeigen sie einen geringeren Einfluss auf den Mineral- und Salzhaushalt.

Nur durch unphysiologisch hohe Dosen kann mit diesen Hormonen ein Effekt erzielt werden, da es sich hier um die Ausnützung von Eigenschaften handelt, die erst durch eine gewisse Überdosierung zutage treten (16).

Das Hauptanwendungsgebiet dieser NNR-Hormone liegt bei nicht direkt durch Erreger bedingten Entzündungen, hyperergischen Gewebsveränderungen und vor allem proliferativen, überschüssenden Gefäßbindegewebsreaktionen. Mesenchymalhistiocytäre Reaktionen werden unterdrückt und das durch äussere Einflüsse gestörte Stoffwechselgleichgewicht wiederhergestellt (6).

KRAMAR (19) u. a. fanden einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Kapillarresistenz und NNR-Hormonen. Zur Verhinderung gerade postoperativer bzw. posttraumatischer Gefässkrisen sollen sich Cortisongaben bewährt haben. Der Verfasser führt die Kapillarkrisen in erster Linie auf eine insuffiziente NNR-Funktion zurück.

Alternierende ACTH-Injektionen helfen mit, eine Nebennierenrindenatrophie nach langer Cortisontherapie zu verhindern. Zur besseren Stabilisierung des meist etwas gestörten Mineral- und Salzhaushaltes gibt man indifferente Sexualsteroidoide (14).

DER DIAGNOSTISCHE STRESS IN DER CHIRURGIE

Eine einmalige Bestimmung der Harnkortikoide sagt nur etwas über den momentanen Funktionszustand der Nebennierenrinde aus. Man weiss jedoch noch nichts über die Leistungskapazität und Reserven dieses Organs.

Um die Reaktionsfähigkeit der NNR auf eine Belastung zu prüfen, setzt man sie einem künstlichen ACTH-Stoss aus, der in seiner Stärke einem mittleren operativen Eingriff entspricht. Die Kortikoidausscheidung im Urin wird vor und nach diesem diagnostischen Stress bestimmt und lässt Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der Hypophysen-Nebennierenrindenachse zu.

Patienten mit schlechtem postoperativem Ansteigen der Harnkortikoide kamen nach früheren Untersuchungen sehr häufig ad exitum (13). Daher erscheint es wichtig bereits vor Operationen über die unspezifische, für den weiteren Krankheitsverlauf bedeutende endokrine Abwehr orientiert zu sein.

Kranke mit schlechten Ausscheidungswerten können dann entsprechend vor-

bereitet oder überhaupt von einem grösseren chirurgischen Eingriff ausgeschlossen werden. Die Bestimmung der hormonellen Ausgangslage ist auch bei Krankheitsbildern nützlich, bei denen ein hormonelles Defizit bzw. eine endokrine Dysregulation vermutet wird, ein operativer Eingriff jedoch nicht in Frage kommt.

METHODIK

Bei jedem Patienten wurden drei Messungen der Harnkortikoidwerte in drei aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen. Die erste Hormonbestimmung aus dem 24-Stundenurin vor dem künstlichen ACTH-Stress lieferte den sogenannten Leerwert. Sofort anschliessend wurde ein ACTH-Stoss als Dauertropfinfusion gegeben und nach 24 Stunden die reaktive Kortikoidsekretion der Nebennierenrinde im Harn bestimmt. Nach dieser zweiten Messung sollte die dritte wieder einen Tag später ein Bild von der Erholungsphase der NNR-Funktion geben.

Die Infusionsflüssigkeit enthielt 100 Einheiten eines ACTH-Präparates (Cortrophine, Hersteller: Organon, München-Pasing) zusammen mit 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Die Tropffolge wurde so eingestellt, dass die Lösung in etwa 3 Stunden durchgelaufen war. Als einzige Komplikation trat in zwei Fällen etwa 30 Minuten nach Anlegen der Infusion leichter Schüttelfrost auf, der aber rasch abklang. Schwierigkeiten bereitete zuweilen bei den Patienten das genaue und regelmässige Sammeln ihres 24-Stunden-Urins.

Bestimmt wurden die Glukokortikoide im Urin nach der Methode von PORTER - SILBER in der von Stuhlfauth angegebenen Modifikation.

Der Arbeitsgang dieser Methode ist kurz folgender:

Sammeln und Messen des 24-Stunden-Urins. Sodann Extraktion der Kortikoide aus 200 ccm Urin mit Chloroform im Scheidetrichter. Der gewonnene Extrakt stellt eine Chloroform-Kortikoid-Lösung dar. Chloroform wird in einem Schliffkölbchen langsam abdestilliert. Nach Wiederauflösen des Kölbchenrückstandes lösen sich die Kortikoide in HCl-Alkohol. Von der Salzsäure-Alkoholphase kommen die Hormone abermals in eine Chloroformphase durch Ausschütteln.

Danach Reinigung des Extraktes von Nebenbestandteilen mit NaOH und H_2SO_4 . Die Chloroform-Kortikoidlösung wird zu gleichen Teilen auf zwei Schliffkölbchen verteilt und Chloroform anschliessend abdestilliert.

Der zurückbleibende braune Niederschlag des einen Kőlbchens wird in Methanol und Phenylhydrazinschwefelsäure, der des andern in Methanol und verdünnter Schwefelsäure gelöst. Nach einem kurzen Wasserbad werden die beiden Lösungen in Kővetten eines Elektrophotometers umgefüllt und bestimmt (Filter 405).

Allgemein unterscheidet man Bestimmungsmethoden, die relativ niedere und solche, die relativ hohe Normalwerte ergeben. Die Porter-Siber-Methode gehört zur letzteren Gruppe (7).

Durch sie werden nur die Kortikoide mit der Dihydro-oxyceton-Seitenkette reduziert. Die Reduktion neben einer charakteristischen, bestimmbaren Farbänderung kommt durch Phenylhydrazin zustande. Man bestimmt also speziell mit dieser Methode Cortison und Hydrocortison. Aus diesem Grunde wurde auch die Eichkurve mit Cortison angefertigt. Da die beiden obengenannten Kortikosteroide eine sehr wichtige Gruppe darstellen, ist es berechtigt, die Porter-Silber-Methode für diagnostische Routineuntersuchungen der NNR-Funktion in der Klinik anzuwenden.

Störend auf die Kortikoidbestimmung sollen nach STAUDINGER und SCHMEISER (26) in erster Linie Alkaloide, alle Pyrazolonderivate (Novalgin, Pyramidon usw.) und ebenso Barbiturate wirken. Sie werden besser während der Zeit der Bestimmungen gemieden.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Der diagnostische ACTH-Stress wurde an 56 männlichen Patienten mit den verschiedensten chirurgischen Erkrankungen nach der erwähnten Porter-Silber-Methode durchgeführt. Der stressbedingten Stimulierung der Nebennierenrinde folgten keine nennenswerten Zwischenfälle, häufig konnte man sogar eine schwach euphorisierende Wirkung mit einer Besserung des Allgemeinbefindens feststellen.

Das untersuchte Krankengut zerfällt in zwei grosse Gruppen, in *benigne* und *maligne* Krankheitsbilder mit jeweils günstigem und ungünstigem Heilverlauf (Tabelle a).

Zur Beurteilung der Kortikoidwerte Kranker wurde das Verhalten der NNR bei einer Reihe von gesunden Patienten getestet. Frühere Ergebnisse dieser dritten grossen Gruppe liegen bereits vor, sollen aber bestätigt und abgerundet werden.

Tabelle a: Einteilung der untersuchten Personen.

Einteilung des Untersuchungsgutes	Altersgruppen		
	I	II	III
A. Gesunde	20-40 Jahre	40-60 Jahre	60-80 Jahre
B. Benigne Krankheits- bilder mit			
a) günstigem	20-40 Jahre	40-60 Jahre	60-80 Jahre
b) ungünstigem Verlauf			
C. Maligne Krankheits- bilder mit			
a) günstigem	20-40 Jahre	40-60 Jahre	60-80 Jahre
b) ungünstigem Verlauf			

Zur Gruppe der benignen Krankheitsbilder rechneten wir: Endangiitis und Arteriosklerose, Prostatahypertrophie, Nierenbecken- und Uretersteine, Morbus Bechterew u. a.

Der Verlauf war günstig, wenn sich bei
 Endangiitis und Arteriosklerose verbesserte Durchblutung neben Besserung des Pulses und der Beschwerden,
 Prostatahypertrophie gute, sich rasch erholende Nierenfunktion und Wasserausscheidung,
 Ulcus pepticum guter postoperativer Verlauf mit frühzeitiger Beschwerdefreiheit,
 Nieren- und Uretersteinen gute oder sich erholende Nierenfunktion,
 Morbus Bechterew lokale Schmerzfreiheit und gebesserte Gehfähigkeit einstellten.

Die Untersuchungen von malignen Krankheitsbildern bezogen sich in der Hauptsache auf Magen- und Cardiakarzinome.

Daneben wurden die Kortikoide bei einem jugendlichen Patienten mit Unterschenkelsarkom bestimmt.

Bei günstigen Fällen konnte man radikal operieren. Alle diese Pa-

tienten überstanden das operative Trauma gut, ebenso war auch der weitere Heilverlauf komplikationslos.

Die folgenden Ausführungen richten sich in ihrer Reihenfolge nach Tabelle a (S. 18).

Zu A. Das Verhalten der Glukokortikoide vor und nach einem ACTH-Stress bei gesunden Personen.

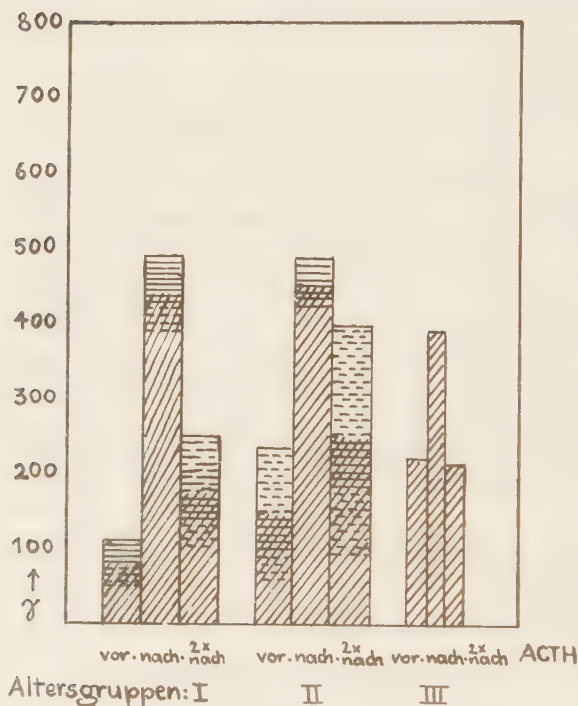
In der Altersgruppe I von 20-40 Jahren zeigte die Nebennierenrinde entsprechend dem physiologischen Lebensstress, der in diesem Alter noch nicht seinen Gipfelpunkt erreicht hat, ein gutes Regulationsvermögen.

Die Kortikoidwerte schwankten vor der ACTH-Infusion zwischen 60 μ und 100 μ , im Durchschnitt lagen sie bei 75 μ . Konstant trat nach der Infusion ein starker Anstieg des Kortikoidspiegels im Urin auf. Die gefundenen Werte bewegten sich zwischen 400 μ und 500 μ . Einen Tag später, also am zweiten Tag nach dem ACTH-Stress, verminderte sich wieder deutlich die Hormonsekretion der Nebennierenrinde. Die Werte erreichten aber mit 170 μ bis 200 μ noch nicht das Ausgangsniveau (Tabelle 1, Abbildung 1).

Tabelle 1: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei gesunden Personen.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach Stress bei gesunden Personen		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
I	1	56	399	208,8
	2	63,8	487,5	42
	3	110	484,5	259
II	4	44	434,3	421
	5	183	489	96
III	6	228,8	380	214,5

Abbildung 1: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei gesunden Personen (horizontale Striche = Streuwerte).



Sehr niedere Werte deuten darauf hin, dass die Nebennierenrinde durch die intensive Stressausschüttung stark entseichert wurde. Die Regeneration der NNR ist hier individuell verschieden.

Gerade weil das Adaptionssyndrom von so vielen Faktoren ausgelöst werden kann, ist es ratsam, mehrere Untersuchungen hintereinander durchzuführen.

Die Altersgruppe II, Patienten von 40-60 Jahren, bot Kortikoidausscheidungswerte um 150 μ . Nach dem ACTH-Stress folgte eine gesteigerte Sekretion bis etwa 460 μ . Mit 421 μ und 69 μ einen Tag später war die Nebennierenrindentätigkeit nicht einheitlich.

Nur ein einziger Patient der Altersgruppe III konnte getestet werden. Die Kortikoidspiegel im Harn stieg bei ihm von 228 μ auf 380 μ und fiel einen Tag nach der Infusion auf 215 μ ab.

Allgemein liegen die Leerwerte dieser letzten Altersgruppe etwas tiefer, da der natürliche Lebensstress bei alternden Menschen abnimmt. Dazu kommt, dass auch die Nebennierenrinde an der Altersinvolution der übrigen Organe teilnimmt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Nebennierenrinde bei gesunden Personen auf einen künstlichen ACTH-Reiz mit einer schnellen und deutlichen Sekretion antwortet.

Zu B. Das Verhalten der Glukokortikoide vor und nach einem ACTH-Stress bei benignen Krankheitsbildern mit günstigem und ungünstigem Verlauf.

Endangiitis und Arteriosklerose.

a) Günstiger Verlauf.

Patienten der Altersgruppe I kamen nicht zur Untersuchung. Allgemein treten diese chronischen Gefässleiden gehäuft erst im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt auf.

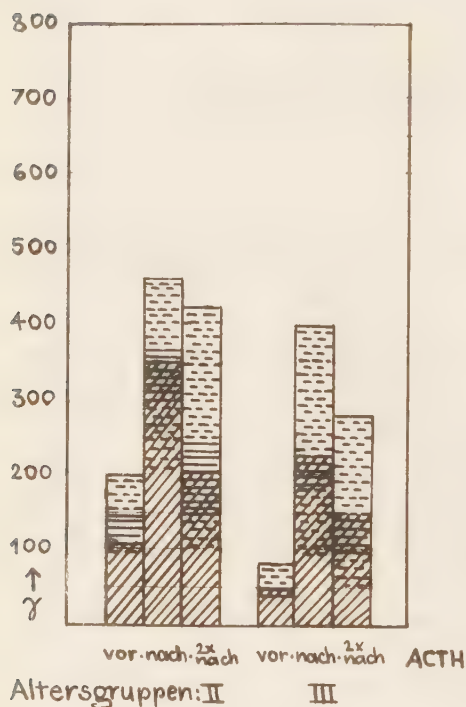
In der Altersgruppe II konnte man relativ gute Ausgangswerte feststellen. Der Harnkortikoidspiegel betrug im Durchschnitt 120μ . Nur bei einem einzigen Fall war die Leerausscheidung mit $12,8 \mu$ extrem niedriger (Tabelle 2, Abbildung 2, siehe unten und Seite 22).

Nach 100 Einheiten ACTH i.v. erhöhten sich die Werte auf etwa 350μ bei einer Streuung von 230μ bis 390μ . Zwei Tage nach dem Stress lag die Kortikoidproduktion mit ungefähr 200μ deutlich über dem Normalniveau.

Tabelle 2: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Endangiitis günstig.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Endangiitis günstig		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersgruppe	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
II	1	131	425	
	2	135	228	301
	3	110	341	442
	4	190	460	98
	5	12,8	397,8	
	6	148	340	227
III	7	50	83	104
	8	51	149	38
	9	57	279	278
	10	81	398,4	175

Abbildung 2: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Endangiitis günstig.



Beachtenswert ist die träge Reaktion der Nebennierenrinde bei den Patienten 2 und 3, da die Werte zwei Tage nach der Infusion höher liegen, als unmittelbar darauf (Tab. 2).

Bei Patienten der dritten Altersgruppe wurden sehr niedrigere Normalwerte gemessen. Sie bewegten sich alle um 50 μ , überstiegen nie die 80 μ -Grenze. Nach der ACTH-Infusion ergab die Messung kein einheitliches Ergebnis. Die Streuung war mit 83 bis 390 μ gross.

Diskussion. II.

Das Allgemeinbefinden der Patienten im Alter von 40-60 Jahren war gut, die Kortikoidleerausscheidung im Urin normal. Die etwas überdurchschnittliche Reaktion der Nebennierenrinde nach dem ACTH-Stoß lässt vermuten, dass sie sich durch die obliterierenden Gefäßveränderungen und die Stoffwechselstörungen im hypoxämischen Gewebe dauernd in einem unterschwelligen Reizzustand befindet.

Die Leerwerte sind ebenfalls minimal gehoben. Es besteht aber wenig Anlass für eine endokrine Störung.

Leichter gelingt es uns, in der Altersgruppe III an eine solche zu denken. Die auffällig niederen Glukokortikoidleerwerte könnten durch einen entsprechend erhöhten STH- bzw. DOC-Spiegel bedingt sein. Auf eine kombinierte Hormontherapie mit Depot- ACTH , Prednison und Sexualsteroiden sprach insbesondere die Altersgruppe III günstig an. Es ist hier an eine Ausnützung des gestörten Antagonismus zwischen Gluko- und Mineralokortikoiden zu Gunsten der ersteren zu denken (25).

Andererseits stehen der Nebennierenrinde durch die reichliche Cholesterineinlagerung in die Gefässinnenhaut nicht genügend Grundbausteine für die Steroidsynthese zur Verfügung.

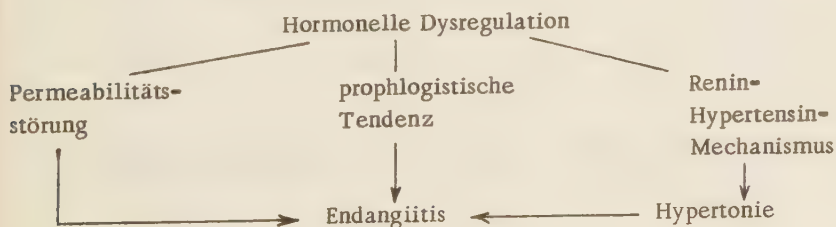
Die grosse Gefahr dieser chronischen Gefässprozesse mit späterer Stenosierung und Obliteration liegt in der Drosselung der Blutzufuhr mit all den mannigfachen trophischen Schädigungen der versorgten Organe. Hier können die pathophysiologischen Studien von ASANG (1) erwähnt werden.

Zunächst soll es zu kolloidaler Eiweissdurchtränkung der subendothelialen Intimazone kommen. Diese Insudation von Plasmaeiweiss ist nach SCHÜR-MANN der Ausdruck einer Permeabilitätsstörung.

Als Ursache für die Permeabilitätsstörungen kommen hauptsächlich die bekannten Histamin-Substanzen in Frage. Sie treten vornehmlich nach anaphylaktischen Reaktionen auf. Jedoch die nach solchen Zuständen vermehrt zirkulierenden Adaptionshormone beeinflussen ebenfalls die Gefässpermeabilität und Intimaproliferation. Eine Verschiebung des STH- ACTH -Gleichgewichtes im Schockzustand ist sehr wahrscheinlich. Extreme Kälte, Hitze usw. verursachen ebenso eine hormonelle Dysregulation.

Als zusätzliche Faktoren für die Entstehung solcher Gefässleiden spielen zweifellos starke Biegungsbeanspruchung und hämodynamische Einwirkungen mit (Tabelle b).

Tabelle b: Endangiitis und Hormone.



Für die Progredienz der Endangiitis und Arteriosklerose, nach ASANG ein und derselbe Prozess nur in verschiedenen Stadien mit verschiedener Intensität, ist folgende Erklärung denkbar:

Die pathologischen, hauptsächlich proliferativen Gefäßveränderungen üben auf die vegetativen Gefässnerven einen direkten Reiz aus. Von hier laufen Impulse zum Hypophysenvorderlappen, der vermehrt STH sezerniert. Also ein Kreislauf im Sinne eines Circulus vitiosus. Die Entgleisung einer natürlichen Abwehrreaktion könnte also bei Endangiitis und Arteriosklerose zur Krankheitsursache werden.

Endangiitis und Arteriosklerose.

b) Ungünstiger Verlauf.

Für Bestimmungen in den Altersgruppen I und II fehlten Patienten.

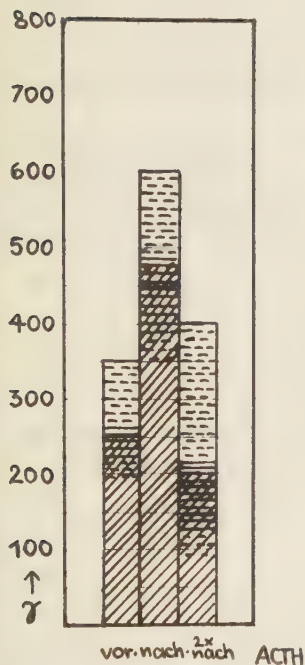
Die Leerwerte der Altersgruppe III waren durchwegs hoch. Bei Schwankungen zwischen 200 μ und 350 μ betrug die mittlere Kortikoidausscheidung um 260 μ . Die Hormonsekretion nach dem künstlichen ACTH-Stress war absolut gesehen gut mit 365 μ bis 610 μ , im Mittel 475 μ . Ziehen wir aber die gesteigerten Ausgangswerte in Betracht, so kann die NNR-Leistung gerade noch befriedigen (Tabelle 3)(Abbildung 3, S. 25).

Tabelle 3: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Endangiitis ungünstig.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Endangiitis un- günstig		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
III	1	268,8	380	85
	2	200	363,8	77
	3	276	448	96
	4	358	567	447
	5	268	616	364

Zwei Tage nach der Infusion betrug die mittlere Kortikoidausscheidung 190 μ bei starker Streuung.

Abbildung 3: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Endangiitis ungünstig.



Diskussion.

Die kombinierte Hormontherapie war bei diesen Kranken nicht erfolgreich. Dieser Befund kann aus den hohen Leerwerten vor dem künstlichen ACTH-Stoss erklärt werden (vergl. Abb. 2, S. 22, Altersgruppe III). Ein Angebot von antiphlogistischen, proliferationshemmenden Hormonen ist zweifellos vorhanden. Der durch die pathologischen Gefäßveränderungen und ihre Folgen bedingte Dauerstress kann später zu einer Erschöpfung der ACTH-Sekretion führen. Wenn STH dann unvermindert direkt auf die Peripherie weiterwirkt, ist es nicht schwer, für die fortschreitende Tendenz dieses Krankheitsbildes eine Erklärung zu finden.

Altersgruppe: III

Prostatahypertrophie.

a) Günstiger Verlauf.

Wir müssen uns auf Werte der Altersgruppe III beschränken, da die Prostatahypertrophie fast ausschliesslich um das sechste Jahrzehnt auftritt.

Die Kortikoidausscheidung vor dem ACTH-Stress mit einem Mittelwert von 200 μ bot eine Streuung von 140 μ bis 230 μ (Tabelle 4, Abbildung 4, Seite 26). Vermutlich wurde die Bestimmung des Patienten 6 durch Medikamente gestört.

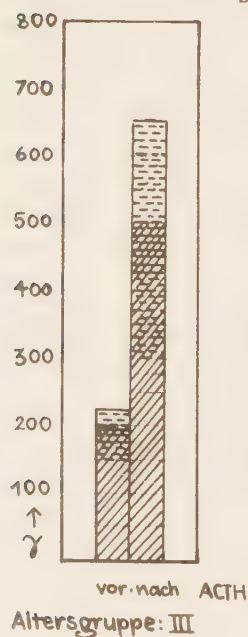
Die gesteigerte Sekretion der Nebennierenrinde auf die Infusion war mit durchschnittlich 500 μ sehr gut.

Die Messwerte zwei Tage nach dem ACTH-Stoss fehlen, da diese dritte Bestimmung erst später eingeführt wurde.

Tabelle 4a: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Prostatahypertrophie günstig.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Prostatahypertrophie günstig		Harnkortikoide in γ /24 Stunden		
Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
III	1	197	499	84
	2	237	646	
	3	140	255	
	4	234	588	
	5	202	511	
	6	490	806	

Abbildung 4a: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Prostatahypertrophie günstig.



Diskussion.

Bei allen Patienten mit Prostatahypertrophie wurde die künstliche Reizung der NNR als präoperativer Stress durchgeführt. Ein komplikationsloser postoperativer Verlauf bestätigte die günstigen Messwerte. Solange die Harnausscheidung nicht zu sehr gestört ist, kommt es zu keiner besonderen Belastung der allgemeinen, unspezifischen Körperabwehr.

Für die Genese der Prostatahypertrophie nimmt NIEHANS (22) in erster Linie inkretorische Gleichgewichtsstörungen an. Mit zunehmendem Alter verschiebt sich das Kräfteverhältnis zwischen männlichen und weiblichen Hormonanteilen zu Gunsten der letzteren. Die eigentliche Prostata bildet sich zurück, während die paraprostatischen Drüsen als weiblicher Prostataanteil hypertrophieren.

Nach neueren Untersuchungen bildet die Prostata ein sog. "Inhibin", das hemmend auf die Sekretion des gonadotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen wirkt. Im Alter schwindet die Inhibinsekretion, die ungezügelter gonadotropen Impulse nehmen langsam überhand.

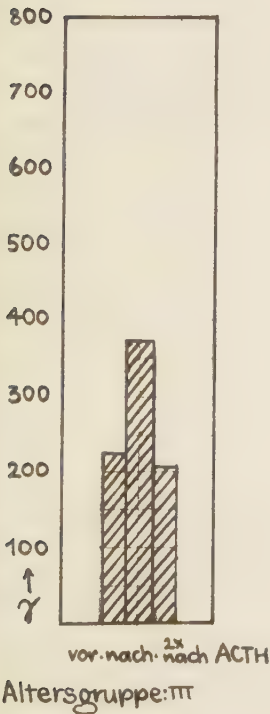
Ein Einfluss der Kortikoide auf die Prostata wurde bisher nicht bemerkt.

Prostatahypertrophie.

b) Ungünstiger Verlauf.

Bei einem ungünstigen Fall betrugen die laufenden Werte: 228 γ vor der ACTH-Infusion, 374 γ nach dem Stress und einen Tag später war der Kortikoidspiegel im Urin auf 214 γ gesunken (Abbildung 4 b).

Abbildung 4 b: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Prostatahypertrophie ungünstig.



Der postoperative Verlauf war für den Kranken aussergewöhnlich schmerzhaft, auch die Wasserausscheidung konnte lange Zeit nicht befriedigen.

Die oben angeführten Kortikoidausscheidungswerte deuten auf eine reduzierte Nebennierenrindenleistung hin. Eine Besserung des Zustandes ist von einer unterstützten Cortisontherapie zu erwarten.

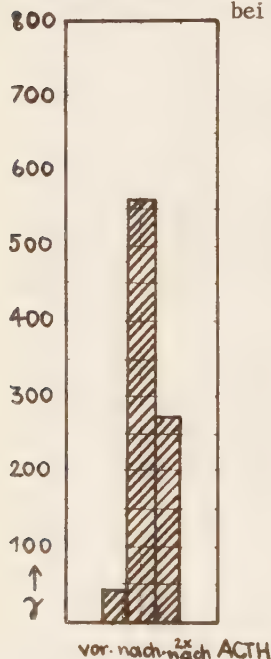
Ulcus pepticum.

a) Günstiger Verlauf.

Ein ausserordentlich gutes Reaktionsvermögen der NNR ergab der präoperativen Stress bei einem 61-jährigen Patienten.

Die Kortikoidausscheidung mit 44 μ Leerwert erreichte 563 μ nach dem ACTH-Stoss. Einen Tag später ging sie wieder auf 270 μ zurück (Abbildung 5). Auch bei Gesunden dieser Altersgruppe findet man selten solche Ergebnisse.

Abbildung 5: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Ulcus pepticum günstig.



Der Kranke kam über das Operationstrauma ausgezeichnet hinweg, auffallend war die frühzeitige Beschwerdefreiheit. Man kann immer, wenn die Nebennierenrinde auf einen Stress mit so massiver Kortikoidausscheidung antwortet, an eine Sensibilisierung des betreffenden Organs denken. Die Sensibilisierung führt zu einer verbesserten allgemeinen Abwehr.

Altersgruppe: III

Ulcus pepticum.

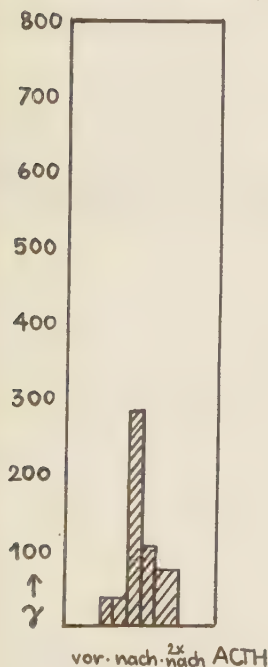
b) Ungünstiger Verlauf.

Hier liegen Ergebnisse von zwei Patienten der Altersgruppe II vor. Ihre Leerwerte bewegten sich um 40 μ , die Nebennierenrinde sprach aber mit 280 μ und 180 μ schlecht auf den ACTH-Stress an (Abbildung 5a, Tab. 5a S. 29).

Tabelle 5a: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Ulcus pepticum ungünstig.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Ulcus pepticum ungünstig		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersklassen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
II	1	41	280	
	2	40	108	69

Abbildung 5a: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Ulcus pepticum ungünstig.



Diskussion.

Der Patient 1 litt an einem ausgedehnten Ulcus pepticum jejuni, musste aber trotz mangelhafter Kortikoidwerte operiert werden. Sein Allgemeinbefinden besserte sich nach dem Eingriff nur zögernd auf sechs Bluttransfusionen, Aminovit usw. Lange Zeit war der Patient stationär in Behandlung. Bei dem zweiten Patienten wurde wegen der schlechten Harnkortikoidwerte bisher keine Operation durchgeführt. Es ist fraglich, ob der Körper bei der bestehenden Insuffizienz der Nebennierenrinde den schweren Narkose- und Operationsstress übersteht.

Altersgruppe: II

Nierensteine- und Uretersteine.

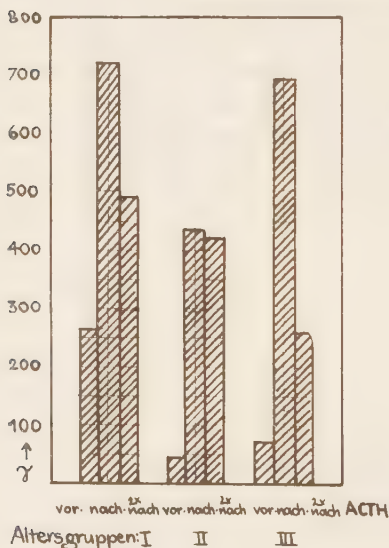
a) Nierenbeckensteine.

Bei dem einzigen 35-jährigen Patienten der Altersgruppe I wurde ein sehr hoher Ruhewert mit 258 μ gemessen. Die Nebennierenrinde reagierte mit 728 μ auf den ACTH-Stress normal. Die dritte Bestimmung einen Tag später ergab 498 μ (Tabelle 6, Abbildung 6).

Tabelle 6: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Nierenbeckensteinen günstig.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Nierenbeckensteinen günstig		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
I	1	258	728	498
II	2	44	434	421
	3	46	318	
III	4	70	694	255

Abbildung 6: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Nierenbeckensteinen günstig.



In der Altersgruppe II lagen die Ausgangswerte bei den beiden Patienten um 40 μ , die Kortikoidausscheidung stieg auf 434 μ und 318 μ nach der ACTH-Infusion. Bei einem Kranken der letzten Altersgruppe betrug der Leerwert 70 μ . Der Reiz der NNR wurde mit 664 μ beantwortet. Tags darauf fiel der Hormonspiegel im Urin auf 255 μ .

Diskussion.

Der Überblick auf Abbildung 6 (S. 30) erinnert an die Ergebnisse von gesunden Personen. Das Allgemeinbefinden sämtlicher Patienten war gut, die Nierenfunktion normal. Die gute Nebennierenrindenfunktion lässt in allen 4 Fällen eine nötige operative Steinentfernung zu.

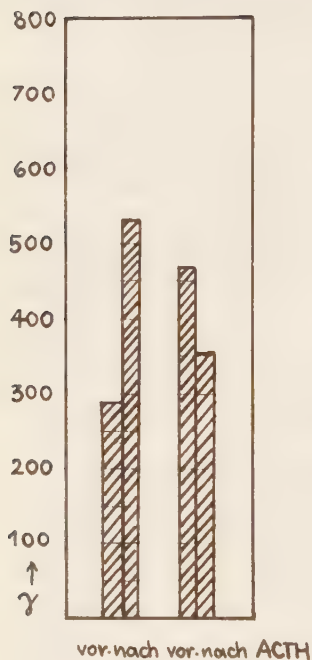
b) Uretersteine.

Zwei Patienten der Altersgruppe III zeigten ein auffälliges Verhalten ihrer Harnkortikoidwerte. Beim ersten Kranken stieg die Hormonausschüttung der Nebennierenrinde von 290 μ nach dem ACTH-Stoss auf 530 μ . Beim zweiten Fall kam es sog. zu einem Absinken des Kortikoidspiegels von 466 μ auf 352 μ nach dem künstlichen Stress (Abbildung 7, Tabelle 7).

Tabelle 7: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Uretersteinen.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Uretersteinen		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
III	1	290	530	
	2	466	352	

Abbildung 7: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Uretersteinen.



Altersgruppe: III

Diskussion.

Die hohen Leerwerte deuten auf einen starken Dauerstress durch die kolikartigen Ureterspasmus hin. Beim Patienten 2 ist die Nebennierenrinde scheinbar so stark gereizt, dass sie auf den diagnostischen Stress nicht mehr reagiert. Das letzte Beispiel vor allem zeigt, wie wichtig es ist, in welcher Krankheitsphase die Kortikoidbestimmung durchgeführt wird. Eine Insuffizienz der Nebennierenrinde ist bei den oben angeführten Ausgangswerten sehr unwahrscheinlich.

Morbus Bechterew.

Der 49-jährige Patient klagte über starke Kreuz- und Lendenschmerzen, die auch in die unteren Extremitäten ausstrahlten. Versteifung der Wirbelsäule und Beschwerden beim Gehen zwangen ihn zwei Stöcke zu benützen. Die Bestimmung der Harnkortikoide lieferte keine abnormen Werte.

Nach der ACTH-Infusion kam es zu einer Steigerung der Hormonausscheidung von 194 μ auf 456 μ . Einen Tag später wurden 187 μ im Urin gemessen.

Erstaunlich rasch besserte sich das Krankheitsbild auf eine kombinierte ACTH-Cortison-Therapie. Der Patient konnte zuletzt sogar ohne Stöcke die Klinik aufsuchen. Die spontane Besserung der Beschwerden geht hauptsächlich auf die antiphlogistische Cortisonwirkung zurück. SELYE beschrieb ferner eine

Gleichgewichtsstörung zwischen Gluko- und Mineralokortikoiden mit überwiegendem STH-Effekt bei Arthritis (21). Diese Dysregulation wird ebenfalls durch Cortison günstig beeinflusst.

Miliartuberkulose.

Wenige Tage bevor der 57-jährige Patient infolge einer schweren Miliartuberkulose ad exitum kam, wurde der Funktionszustand der Nebennierenrinde getestet.

Der Harnkortikoidspiegel senkte sich von 124 μ auf 80 μ nach dem ACTH-Stoss. Einen Tag später ergab die Messung nur noch 37,6 μ . Eine Nebennierenrindeninsuffizienz führte zum vollkommenen Darniederliegen der unspezifischen Körperabwehr.

Ein ähnliches Versagen der NNR-Funktion fand sich bei einem 47-jährigen Patienten mit Nephrosklerose. Seine Werte: 30 μ vor und 53 μ nach dem ACTH-Stress. Tags darauf betrug der Harnkortikoidspiegel nur mehr 10 μ .

Zu C. Das Verhalten der Glukokortikoide vor und nach einem ACTH-Stress bei malignen Krankheitsbildern mit günstigem und ungünstigem Verlauf.

Magen- und Cardiakarzinom.

a) Günstiger Verlauf.

Bei Patienten der Altersgruppe II lagen die präoperativen Kortikoidausscheidungsmengen zwischen 73 μ und 129 μ . Nach dem diagnostischen ACTH-Stress kam es zu einem Anstieg des Hormonspiegels auf 340 μ und 548 μ . Dieser senkte sich einen Tag später mit 75 μ ein wenig unter das Normalniveau (Tabelle 8, Abbildung 8, S. 34).

Tabelle 8: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Magen- und Cardiakarzinomen günstig.

Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Magen- und Car- diakarzinomen günstig		Harnkortikoide in μ /24 Stunden		
Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
II	1	129	548	68
	2	72,5	340	81
	3	48	426	
	4	70	608	21
III	5	216	474	176,8
	6	244	288	250
	7	57	510	142,8
	8	140	666	135
	9	54	279	
	10	52	225	

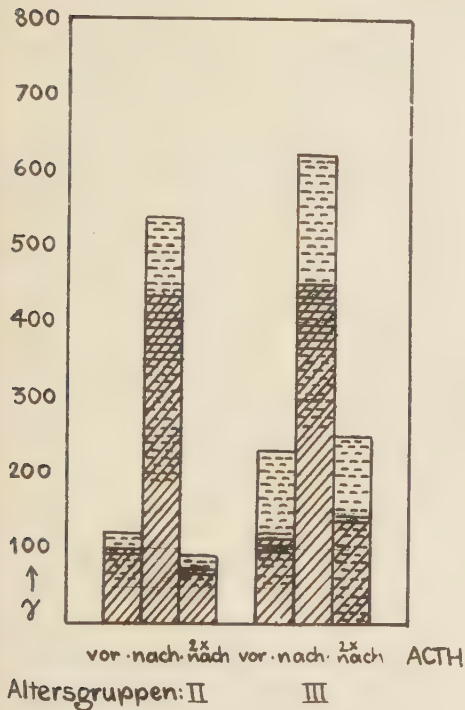
Die Untersuchungen an 8 Patienten der Altersgruppe III lieferten durchschnittlich Leerwerte um 100μ bei einer Streuung von 50μ bis 210μ . Die Kortikoidausscheidung stieg nach der ACTH-Infusion auf Werte um 440μ . Nach 24 Stunden ergaben unsere Messungen 145μ .

Diskussion.

Die Kortikoidwerte des Patienten 6 auf Tabelle 8 lassen keinen grossen operativen Eingriff zu. Die gleichzeitig durchgeführte Bestimmung der 17-Ketosteroide lieferte aber ein überraschend gutes Ergebnis. Dieses eigenartige Verhalten zwischen Glukokortikoiden und 17-Ketosteroiden beobachteten wir in mehreren Fällen. Die Operation des 70-jährigen Patienten verlief glatt, der Heilverlauf war günstig.

Alle Patienten der beiden angeführten Altersgruppen II und III wiesen eine ausreichende Funktionsleistung der Nebennierenrinde auf. Während und nach den notwendigen Radikaloperationen traten keine nennenswerten Komplikationen auf.

Abbildung 8: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Magen- und Cardiakarzinomen.



Entscheidend für eine Operabilität dieser Karzinomkranken ist also eine erhebliche Steigerung der Nebennierenrindenhormonausscheidung auf einen künstlichen, präoperativen ACTH-Stress.

Welchen Einfluss die Kortikosteroide speziell auf maligne Tumoren haben, bedarf noch einer Klärung. INGLE (17) beobachtete im Tierversuch an Ratten nach Injektionen von Cortisonacetat eine geringere Tumorausbreitung.

Engere Beziehungen zwischen malignen Tumoren und dem Endokrinium sind wahrscheinlich, da Karzinome nur bei Tieren mit innersekretorischem System festgestellt wurden (23).

Magen- und Cardiakarzinome.

b) Ungünstiger Verlauf.

Bei den beiden ungünstigen Karzinomfällen der zweiten Altersgruppe konnten Harnkortikoidleerwerte von 27 μ und 286 μ gemessen werden. Die reaktive Stressausschüttung betrug 108 μ und 340 μ (Tabelle 9, Abbildung 9, S. 36).

In der Altersgruppe III bewegten sich die Ausscheidungswerte vor der Infusion um 110 μ als Mittelwert. Die Antwort der Nebennierenrinde auf den präoperativen ACTH-Stress war mit ungefähr 220 μ sehr schlecht. Die gemessenen Werte schwankten zwischen 179 μ und 303 μ .

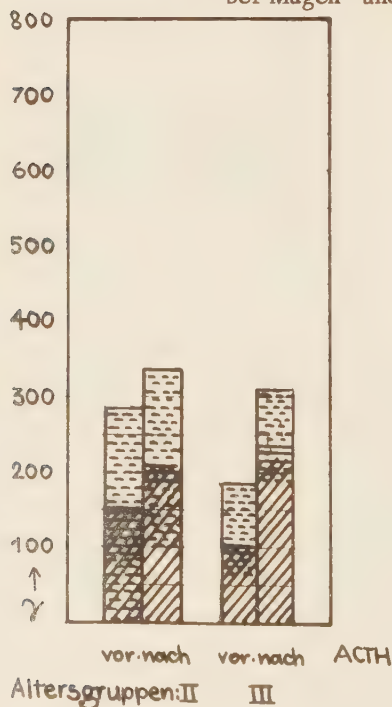
Tabelle 9: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Magen- und Cardiakarzinomen ungünstig.

Glukokortikoidausscheidung
vor und nach ACTH-Stress
bei Magen- und Car-
diakarzinomen ungün-
stig

Harnkortikoide in μ /24 Stunden

Altersgruppen	Fälle	vor ACTH	nach ACTH	2 Tage nach ACTH
II	1	27	108	83
	2	286	340	
	3	58,9	179	
III	4	79	230	
	5	186	303	
	6	99	187	

Abbildung 9: Glukokortikoidausscheidung vor und nach ACTH-Stress bei Magen- und Cardiakarzinom ungünstig.



Diskussion.

Sehr eindrucksvoll ist der Unterschied zwischen den eben angeführten Ausscheidungswerten und dem Verhalten der operablen, günstigen Karzinomfälle. Bei den ungünstigen Karzinompatienten ist die Sekretionsleistung der Nebennierenrinde weitgehend erloschen. Der Ausfall der allgemeinen unspezifischen Körperadaption, ersichtlich aus der schwachen Stressbeantwortung, verbietet damit einen größeren chirurgischen Eingriff.

Schon frühere Untersuchungen zeigten, dass diese Kranken dem Narkose- und Operationstrauma nicht mehr gewachsen waren.

Die hohen Leerwerte bei einigen Patienten deuten auf eine schwere Belastung der unspezifischen Körperabwehr durch den pathologischen Tumorstoffwechsel hin, wobei die Nebennierenrinde noch nicht total insuffizient ist. Nur bei den Patienten 2 und 5 wurde eine kurze Probelaaparotomie vorgenommen. Der erste Kranke ist kurz darauf ad exitum gekommen.

Immer mehr kommt heute das Prednison als Morphiumpersatz bei unrettbaren Karzinomkranken zur Anwendung. Neben seiner antiphlogistisch-analgetischen und euphorisierenden Wirkung schwinden durch Prednison auch weitgehend die unangenehmen, parakarzinomatösen Oedeme.

Zum Abschluss soll noch die Kortikoidausscheidung im Urin bei einem 18-jährigen jungen Mann mit ausgedehnt metastasierendem Knochensarkom am rechten Unterschenkel erwähnt werden. Von 98 μ Leerausscheidung folgte eine gesteigerte NNR-Stressreaktion auf 167 μ . Der Messwert einen Tag später lag bei 14 μ . Das Reaktionsvermögen der Nebennierenrinde ist hier also vollkommen erschöpft.

Die Bremswirkung von ACTH und Cortison speziell auf das mesenchymale Gewebe kann bei Sarkomen noch versucht werden (3).

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 56 männlichen Patienten mit verschiedenen chirurgischen Erkrankungen wurde die Kortikoidausscheidung im Urin vor und nach einem ACTH-Stress bestimmt.

Der künstliche Reiz der Nebennierenrinde erfolgte durch 100 Einheiten ACTH in 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung als Dauertropfinfusion.

Bestimmt wurde die Harnkortikoidausscheidung nach der Porter - Silber - Methode in der von STUHLFAUTH angegebenen Modifikation.

Zunächst wurde die Glukokortikoidausscheidung bei gesunden Personen in den Altersgruppen I, II und III gemessen.

Benigne und maligne Krankheitsbilder mit jeweils günstigem und ungünstigem Verlauf bildeten die zwei grossen Hauptgruppen unseres ganzen Krankengutes. Eine Unterteilung in drei Altersgruppen wurde auch hier durchgeführt.

Der diagnostische Stress bei benignen Krankheitsbildern:

a) Endangiitis und Arteriosklerose.

Auffällig war das unterschiedliche Verhalten der Glukokortikoidwerte bei günstigem und ungünstigem Verlauf.

Es wurde ferner versucht diese Gefässprozesse als Adaptionsentgleisung zu deuten.

b) Prostatahypertrophie.

Der präoperative Stress zeigt bis auf einen Fall eine gute Nebennierenrindenfunktion.

c) Ulcus pepticum.

Guter postoperativer Verlauf, wenn die NNR nach einem ACTH-Stress mit ausreichender Hormonausschüttung antwortet.

d) Nierenbecken- und Uretersteine.

Erhöhter Stress durch Ureterspasmen führt zu gesteigerten Leerwerten.

e) Morbus Bechterew.

Kortikoidwerte im Urin sprechen für normale Nebennierenrindenfunktion. Erfolgreiche ACTH-Cortisontherapie.

f) Schwere Miliartuberkulose und Nephrosklerose.

In beiden Fällen schwere Unterfunktion der Nebennierenrinde.

Der diagnostische Stress bei malignen Krankheitsbildern:

a) Magen- und Cardiakarzinome.

Grösserer operativer Eingriff nur ratsam, wenn die NNR auf einen ACTH-Stoss mit deutlicher Sekretionssteigerung antwortet.

b) Knochensarkom.

Vollkommenes Versagen der Nebennierenrindenleistung. Es wird auf eine günstige mesenchymale Bremswirkung von ACTH und Cortison verwiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Asang, E.: Die stenosierende und obliterierende Gefäß-Erkrankung der inneren Organe. Münch. med. Wschr. 27-52 (1953) 1605.
2. Backer, E.: Über das Verhalten des weissen Blutbildes Gesunder nach Stress. Dissertation, München 1953.
3. Bauer, K.H.: Hormone und Krebs. Dtsch. med. Wschr. 40-52 (1953) 1525.
4. Bierich, J.R., E. Bohe und B. Zimmermann:
Die Gesamtkortikoide im Harn nach Staudinger-Bauer während des Kindesalters. Klin. Wschr. 17-18 (1953) 469.
5. Brielmayr, H.: Die Bedeutung der Harnkortikoidbestimmung für Diagnose, operative Behandlung und Prognose von Hypophysenadenomen. Klin. Wschr. 1-26 (1955) 8.
6. Brühl, W.: Die Anwendungsmöglichkeiten von ACTH, Cortison, Hydrokortison und Prednison ausserhalb der Klinik.
7. Diszfalusy, E., G. Birke und L.v. Plantin:
Kortikoidbestimmungen und ihre klinische Bedeutung. Klin. Wschr. 9-10 (1956) 225.
8. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1955.
9. Endröczy, L.: Rolle des zentralen Nervensystems in der Adaptionsfähigkeit des Hypophysen - Nebennierenrindensystems. Endokrinologie 5-6 (1953).
10. Fortier, Cl.: A comparative study of some of the chemical and morphological changes elicited in the adrenals by stress and purified ACTH. Endocrinology. Vol. 46 (1950) 21.

11. Flaschenträger, B. und E. Lehnarzt:
 Physiologische Chemie. Ein Lehr- und Handbuch
 für Ärzte, Biologen und Chemiker. II/1b.
 Springerverlag 1954.
12. Hartenbach, W. und H. Otto:
 Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des
 Organismus vor und nach einer operativen Bela-
 stung. Münch. med. Wschr. 14 (1956) 476.
13. Hartenbach, W.:
 Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des
 Organismus vor und nach einer operativen Bela-
 stung. Münch. med. Wschr. 13 (1956) 433.
14. Hartenbach, W.:
 Zur Anwendung von Hypophysen- und Nebennieren-
 rindenhormonen sowie kreislaufaktiven Stoffen in
 der Chirurgie. Münch. med. Wschr. 48 (1956) 1657.
15. Hayes, A.M. and L.B. Baker:
 The effect of parenterally administered adreno-
 cortical extract on the intradermal spreading-
 action of Hyaluronidase. Endocrinology. Vol. 50
 (1951) 591.
16. Heni, F.:
 Das Hypophysen- Nebennierenrindensystem. Kli-
 nik der Gegenwart. Bd. 4, München-Berlin 1957.
17. Ingle, D.J.:
 The effect of cortisone-acetat upon growth of the
 walker rat carcinoma and upon urinary non protein
 nitrogen, sodium, chloride and potassium.
 Endocrinology, Vol. 46 (1950) 513.
18. Kerppola, W.:
 Inhibition of phosphorylase with cortisone and its
 activation with adrenalin in the rabbit. Endocri-
 nology. Vol. 50 (1952) 192.
19. Kramar, J. and M.S. Kramar:
 The effect of adrenalectomy, surgical trauma and
 ether anasthesia upon the capillary resistance of
 the albino rat. Endocrinology. Vol. 52 (1953) 453.

20. Labhart, A.D. and P.H. Forsham:
Zum Stoffwechsel der Nebennierenrindensteroiden.
Abbau von Cortison und Compound F zu 17-Ketosteroiden. Schweizer med. Wschr. 82 (1952) 877.
21. Lohmeier, L.: Bedeutung und Anwendung des ACTH in der Klinik. Dtsch. med. Wschr. 35 (1950) 1131.
22. Niehans, P.: Die Prostatahypertrophie. Clarens 1936.
23. Niehans, P.: Die Altershypertrophie paraprostatischer Drüsen und das Prostatakarzinom. Kurzer Überblick. Clarens 1948.
24. Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom. Stuttgart 1953.
25. Selye, H.: Rolle der Nebennierenrinde bei der Entstehung verschiedenartiger Blutgefäßveränderungen. Münch. med. Wschr. 31 (1956) 1015.
26. Staudinger, H.J. und H. Schmeisser:
Bestimmung der Nebennierenrindenhormone im Harn. Biochem. Zschr. 321 (1950) 83.
27. Tonutti, E.: Über strukturelle Funktionsanpassung der Nebennierenrinde. Endokrinologie. Bd. 28 1-2 (1951).
28. Weissbecker, G. und H.J. Staudinger:
Trennung der C_{11} -Oxy- bzw. Oxo- von den C_{11} -Desoxy- bzw. Desoxocortikoiden. Klin. Wschr. 3/4 (1951) 59.

L E B E N S L A U F

Mein Name ist Werner Hans Edmund V ö l k . Als zweiter Sohn meines Vaters Dr. Anton Völk und meiner Mutter Maria Magdalena Völk geb. Schachtner wurde ich am 8.2.1935 in Schrobenhausen geboren. In Schrobenhausen besuchte ich auch die Volksschule und anschliessend von 1946 bis 1953 die städtische Oberrealschule, wo ich im Juni 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1953 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität München und bestand nach fünf Fachsemestern im Frühjahr 1956 die ärztliche Vorprüfung. Bis auf das neunte klinische Semester, das ich an der Universität Paris studierte, war ich immer an der Universität München eingeschrieben. Im März meldete ich mich zum medizinischen Staatsexamen, in dem ich mich zur Zeit befinde.

